






PROCESS FOR PREPARING CLAUSENAMIDE AND NEOCLAUSENAMIDE, AND OF THEIR DERIVATIVES

Patent number: CN1050185
Publication date: 1991-03-27
Inventor: HUANG LIANG (CN); LIU GENG-TAO (CN)
Applicant: BAYER AG (DE)
Classification:
- **international:** **C07D207/273; C07D303/48; C07D207/00; C07D303/00;**
(IPC1-7): C07D207/273; C07D303/48; C07D405/12
- **european:** C07D207/26D3; C07D303/48
Application number: CN19900107145 19900818
Priority number(s): DE19893927370 19890819

Also published as:

 EP0414020 (A2)
 US5132433 (A1)
 JP3090060 (A)
 EP0414020 (A3)
 DE3927370 (A1)

more >>

[Report a data error here](#)

Abstract not available for CN1050185

Abstract of corresponding document: **US5132433**

A process for the preparation of compound of the formula in which R1-represents and R2-represents hydrogen, fluorine, chlorine or bromine. Comprising cyclizing compounds of the formula and, in a further step, either a) reducing stereo-specifically to give compounds of the formula in which R1 represents or b), to give compounds of the formula in which R1 represents or by c) forming compounds of the formula followed by stereoselective reduction to give compounds in which R1 represents

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 90107145.5

[51] Int. Cl.⁵

C07D207/273

[43] 公开日 1991年3月27日

[22] 申请日 90.8.18

[30] 优先权

[32] 89.8.19 [33] DE [31] P3927370.9

[71] 申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

共同申请人 中医学科学院

[72] 发明人 黄亮 刘庚涛

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 孟八一 齐曾度

C07D303/48 C07D405/12

说明书页数: 27 附图页数:

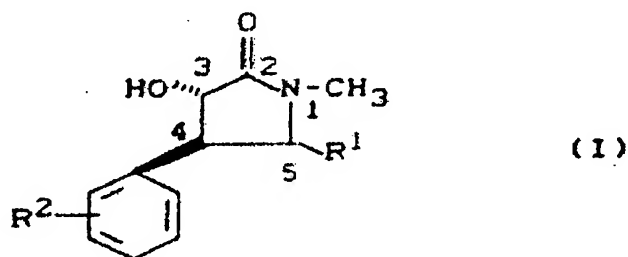
[54] 发明名称 黄皮酰胺, 新黄皮酰胺及其衍生物的
制备方法

[57] 摘要

本发明公开了制备:

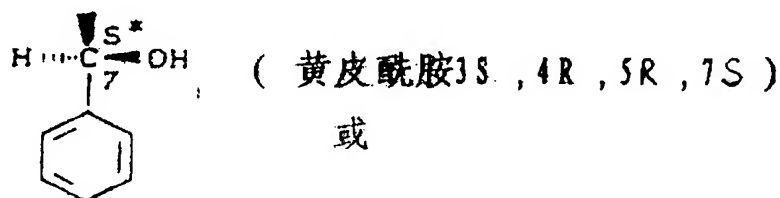
(±)3(S), 4(R), 5(R), 7(S)-1-甲基-3-羟基-4-苯基-5-(α-羟基苄基)吡咯烷-2-酮(黄皮酰胺)和(±)3(S), 4(R), 5(S), 7(R)-1-甲基-3-羟基-4-苯基-5-(α-羟基苄基)吡咯烷-2-酮(新黄皮酰胺)和它们的衍生物的方法, 该方法具有很高的立体选择性和立体专一性。因此, 可以以很好的收率制得有光学活性的上述化合物。

1. 制备通式 (I) 黄皮酰胺, 新黄皮酰胺和它们的衍生物的方法,
通式(I) 为

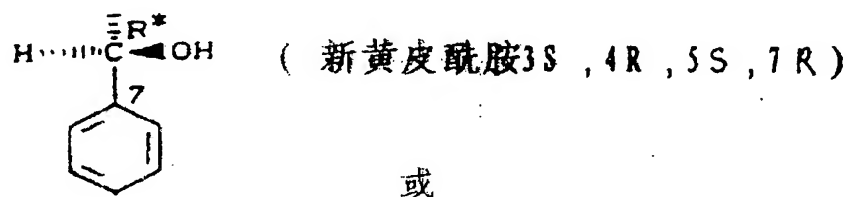


式中

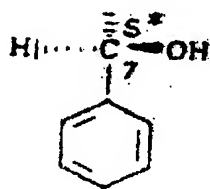
R^1 —代表下式基团



—代表下式基团



—代表下式基团

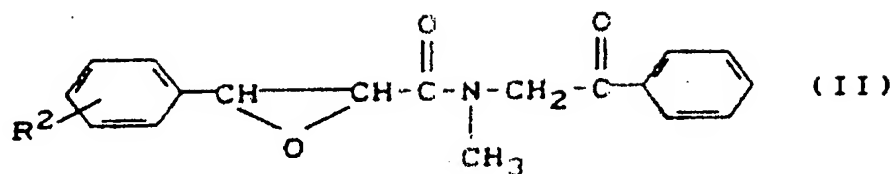


R^2 —代表氢, 氟, 氯或溴。

该方法的特征在于:

通式(II) 化合物先在隋性有机溶剂中, 在碱存在下环合, 形成式

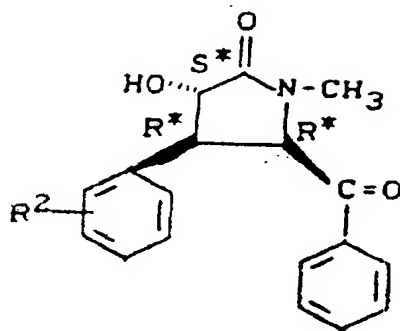
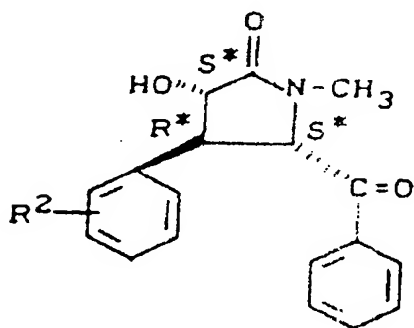
(III) 和 (IV) 两个异构体,
式 (II) 为



式中

R^2 —代表氢, 氟, 氯或溴,

式 (III) 和式 (IV) 为

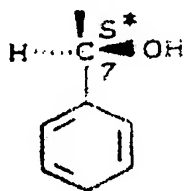


式中

R^2 的定义如前,

并且随后采用下述步骤之一

a) 将通式 (IV) 化合物进行立体专一性还原, 得到通式 (I) 化合物, 式中 R^1 代表下式基团



(黄皮酰胺)

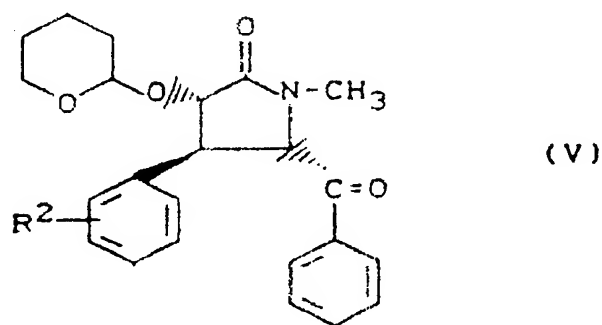
或者

b) 根据所选择的反应条件和的还原剂, 将通式 (III) 化合物还原成通式 (I) 化合物, 式中 R^1 代表下式基团之一



或者

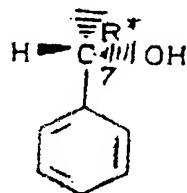
c) 使通式 (III) 化合物与 2,3-二氢吡喃反应, 得到通式 (V) 化合物



式中

R^2 的定义同前,

并且, 继之将该产物进行立体选择反应, 得到通式 (I) 化合物, 式中 R^1 代表下式基团,



并且, 根据需要, 采用惯用层析法分离异构体。

2. 权利要求1所述方法，其特征在于用于环合反应的溶剂是惰性有机溶剂，例如，醚类，如：四氢呋喃，二乙醚或二噁烷，或醇类，如：甲醇或乙醇，或卤代烃类，如：二氯甲烷或四氯化碳，或者是上述溶剂的混合物，如有必要，也可以加入水。

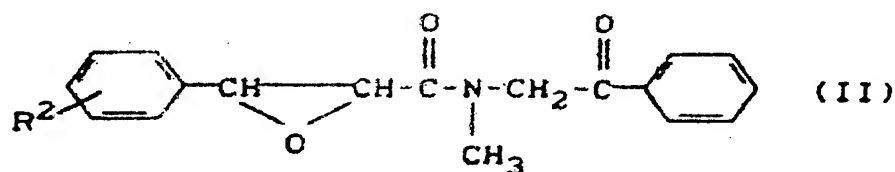
3. 权利要求1和2所述方法，其特征在于：在环合反应中所使用的碱是碱金属醇盐，碱金属氨基化物或碱金属氢化物，例如，乙醇钠，甲醇钠，丁醇钾，丁醇钠或丁醇锂，氢氧化锂，氢氧化钠或氢氧化钾，氢化钠，二异丙基氨基锂，丁基锂，或氢氧化铵，如，四甲铵氢氧化物。

4. 权利要求1至3所述方法，其特征在于：在2-相转移反应条件下进行该环合反应。

5. 权利要求1至4所述方法，其特征在于：采用惯用还原剂将酮官能团还原成羟基官能团，所述还原剂的例子是金属氢化物，复合氢化物或有机铝化合物。

6. 权利要求1至5所述方法，其特征在于：在二氯甲烷中，在对甲基苯磺酸吡啶/盐存在下，用2,3-二氢吡喃进行该醚化反应。

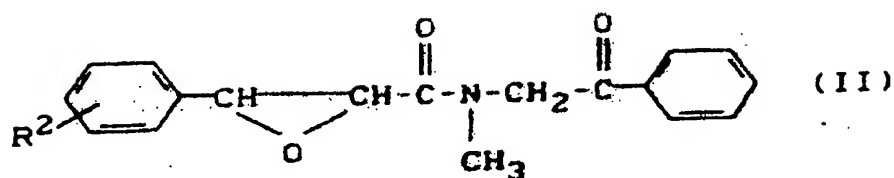
7. 通式(II)中间体



式中

R^2 代表氢，氟，氯或溴。

8. 制备通式(II)中间体的方法

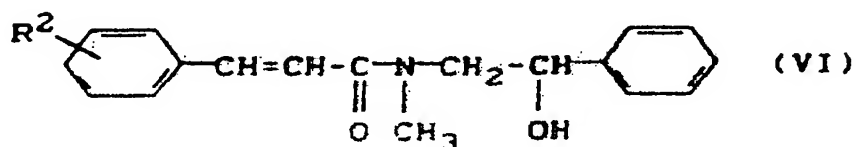


式中

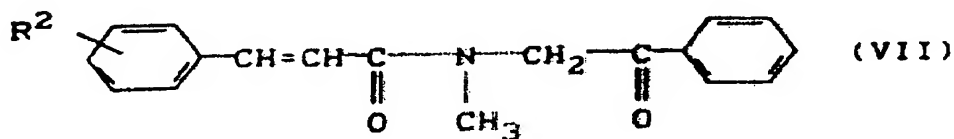
R^2 代表氢, 氟, 氯或溴。

该方法的特征在于:

[A] 通过惯用方法将羟基氧化, 将通式(VI)化合物先转化为通式(VII)化合物, 通式(VI)为



式中, R^2 的定义如前, 通式(VII)为

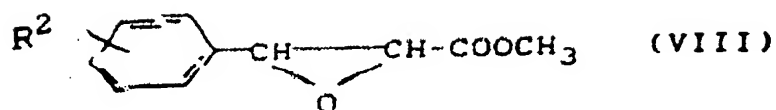


式中, R^2 的定义如前,

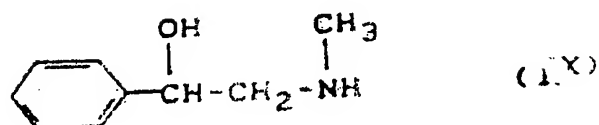
并且, 在第二步反应中, 采用惯用方法进行环氧化,

或者

[B] 通式(VIII)化合物先按惯用方法与式(IX)胺进行酰胺化反应, 式(VIII)为



式中, R^2 的定义如前, 式(IX)为



然后按惯用方法将羟基氧化。

9. 按权利要求 8 的方法, 其特征在于: 将下述物质用于羟基的氧化反应, 它们是有机或无机过氧化物, 例如, 氯代过苯甲酸或过氧乙酸, 或无机氧化物, 例如, 氧经铬或氧化铬/吡啶复合物。

10. 权利要求 8 所述方法, 其特征在于: 在 $+10^\circ\text{C}$ 至 $+70^\circ\text{C}$ 的温度范围内进行上述羟基氧化反应。

黄皮酰胺, 新黄皮酰胺及其衍生物 的制备方法

本发明涉及制备 (±)3(S), 4(R), 5(R), 7(S)-1-甲基-3-羟基-4-苯基-5-(α -羟基苄基)吡咯烷-2-酮[黄皮酰胺 (clausenamide)] 和 (±)3(S), 4(R), 5(S), 7(R)-1-甲基-3-羟基-4-苯基-5-(α -羟基苄基)吡咯烷-2-酮[新黄皮酰胺 (neoclausenamide)], 以及它们的衍生物的方法。

黄皮酰胺, 新黄皮酰胺和它们的某些衍生物以及它们的制备方法已为公知[参见: DE-A13, 616, 989; J. Org. Chem. 52(19), 4352-4358: Phytochemistry 28(2) 445-450; DE-A 13, 632, 589, DE-AI 3, 537, 075 和 DE-A 13, 431, 257]。另外人们还知道, 在非洲的某些地区将由芳香科植物制得的 *Clausena anicata* 用作民间用药[参见: J. Mester et al., Planta Medica 32, 81(1977)]。另外还知道, 小叶黄皮 *Oliv* 的粗提物具有心血管作用, 以及由 *Clausena pentaphalla* (Roxb.) 经薄层层析法分离出的两个香豆素衍生物(称之为 Clausmarin A 和 B) 具有解痉作用[参见: Dhan Prakash et al., J. Chem Soc. Chem Commun 1978, 281], 此外, 在中国民间用药中, *Clausena lansium* (leu) Skeels 叶子的水提物是有效的肝脏保护剂, 服用之可治疗急性和慢性病毒性肝炎。

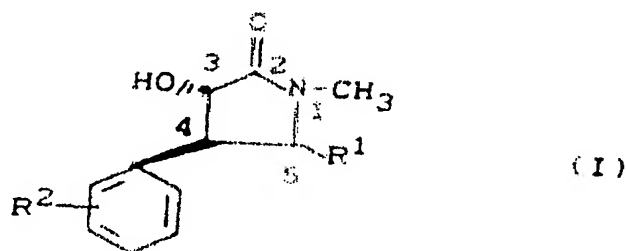
从该提取物中分离出的主要成份是 (±)3(S), 4(R), 5(R), 7(R)-1-甲基-3-羟基-4-苯基-5-(α -羟基苄基)吡咯烷-2-酮(黄皮酰胺) 和 (±)3(S), 4(R), 5(S), 7(R)-1-甲基-3-羟基-4-苯基-5-(α -羟基苄基)吡咯烷-2-酮(新黄皮酰胺)。

在动物试验中, 黄皮酰胺呈现出抗遗忘作用和脑缺氧保护作用,

而新黄皮酰胺则可以明显缩短由巴比妥类诱发的睡眠时间。此外，在小鼠体内，黄皮酰胺与新黄皮酰胺还可抑制由四氯化碳剂引起的血清转氨酶浓度升高。

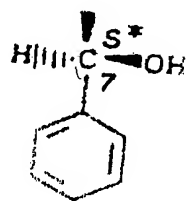
此外，现在的药理研究需在大量的黄皮酰胺和新黄皮酰胺，但由于提取过程复杂而不能满足这一要求。因此，很有必要建立一种能快速制备黄皮酰胺，新黄皮酰胺以及它们的衍生物的化学方法。此外，这一新化学方法具有的特点是。就合成具有(3S, 4R, 5R, 7S)和(3S, 4R, 5S, 7R)构型的优选异构体而言，本方法具有更高的立体选择性和立体专一性，因此，与已有方法相比，它可以以更好的效率制得上述光学异构体。

因此，本发明涉及一种制备通式 (I) 所示黄皮酰胺，新黄皮酰胺及其衍生物的方法，通式(I)为：



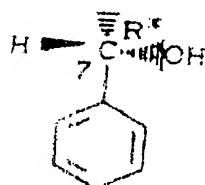
式中

R^1 - 代表下式基团



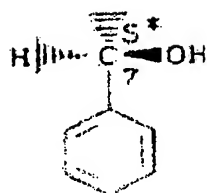
(黄皮酰胺 3S, 4R, 5R, 7S)
或

- 代表下式基团



(新黄皮酰胺 3S, 4R, 5S, 7R)

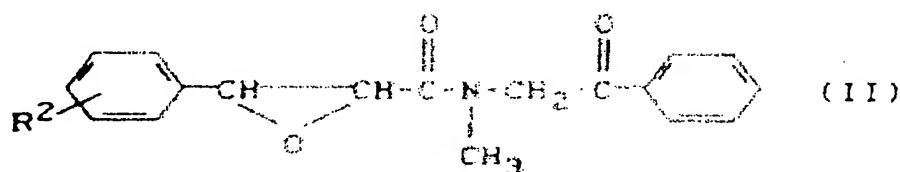
— 代表下式基团



和

R^2 — 代表氢, 氟, 氯或溴。

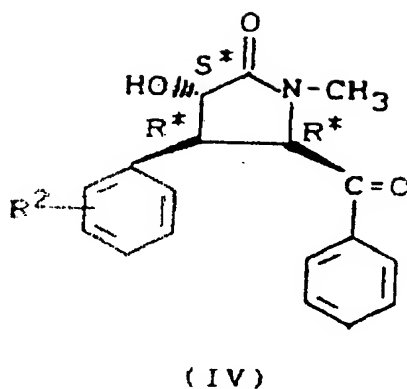
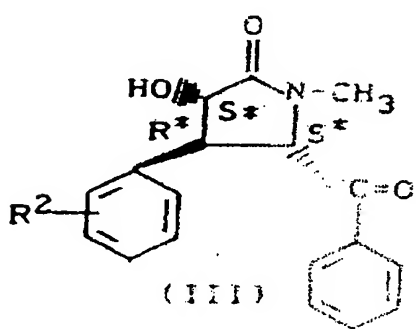
可以通过下述方法制得通式 (I) 化合物, 即, 先在惰性有机溶剂中, 在碱存在下使通式 (II) 化合物环合



式中

R^2 — 代表氢, 氟, 氯或溴,

形成式 (III) 和 (IV) 两个异构体,



式中

R^2 的定义如前,

继之，采用下述步骤之一

a) 将通式(IV)化合物进行立体专一性还原，得到式中 R^1 代表下式基团的通式(I)化合物



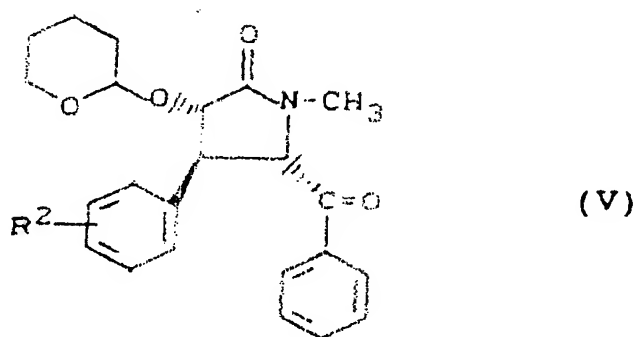
或

b) 根据反应条件和所选择的还原剂，将通式(III)化合物还原，得到式中 R 代表下式基团之一的通式(I)化合物



或者

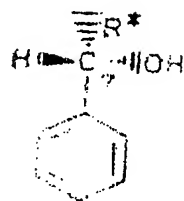
c) 使通式(III)化合物与2,3-二氢吡喃反应，得到通式(V)化合物



式中

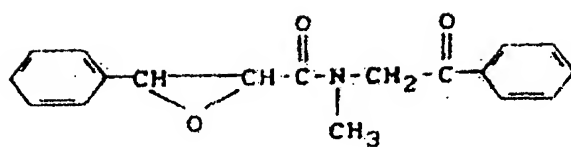
R^2 的定义同前，

然后经立体选择反应，得到通式(1)化合物，式中 R^1 代表下式基团，

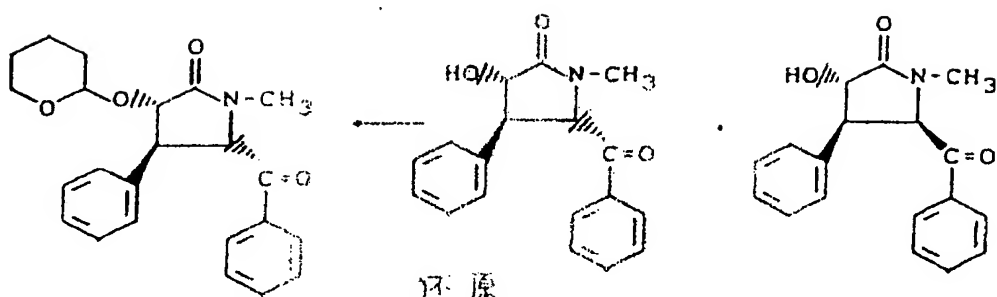


并且，根据需要，采用惯用层析法分离异构体。

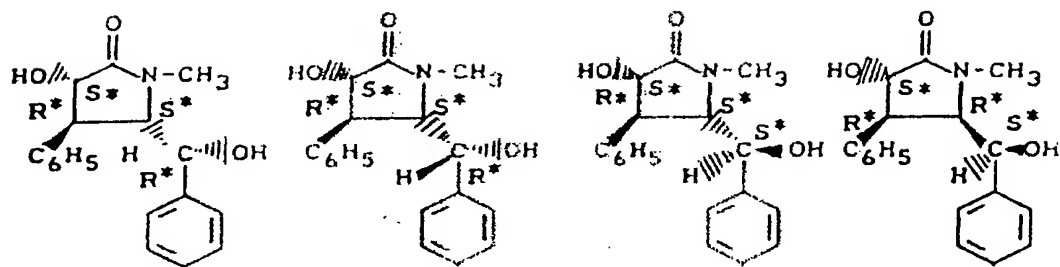
可用下列反应式描述本发明方法：



环合



还原



适用于该环合反应的溶剂是惰性有机溶剂，例如，醚类，如：四氢呋喃，乙醚或二噁烷，或醇类，如：甲醇或乙醇，或卤代烃类，如：二氯甲烷或四氯化碳，或者是它们的混合物，如有必要还可以加入水。优选的溶剂是四氢呋喃，甲醇和二氯甲烷。

适用于该环合反应的碱是碱金属醇盐，碱金属氨基化物或碱金属氢化物，例如，乙醇钠，甲醇钠，丁醇钾，丁醇钠或丁醇锂，氢氧化锂，氢氧化钠或氢氧化钾，氢化钠，二异丙基氨基锂，丁基锂，或氢氧化铵，例如，四甲铵氢氧化物。优选的碱是二异丙基氨基锂，甲醇钠，氢氧化锂或四甲铵氢氧化物。

根据所采用的碱和反应条件，可以控制形成通式(III)和(IV)化合物产物。置于甲醇中的上述碱金属，醇盐和碱金属氢氧化物对环合反应起着特别有利的作用，而且，在2-相转移反应条件下，例如，以四甲铵氢氧化物为碱，可以优先得到通式(IV)化合物。

反应温度在 -70°C 至 $+40^{\circ}\text{C}$ 之间，该反应最好在 -65°C 至 $+30^{\circ}\text{C}$ 之间进行。

为进行该环合反应，每摩尔起始化合物需要采用1至5，最好是1至2.5摩尔的碱。

该环合步骤既可在常压下进行，也可在加压或减压下进行，但该环合步骤一般在常压下进行。

采用惯用的还原剂（如：金属氢化物，复合氢化物）或采用有机铝化合物可以将酮官能团还原成羟基官能团。优选的还原剂是硼氢化钠，硼氢化锌，三-仲丁基-硼氢化锂或丙醇铝。

适用于该目的溶剂是在该反应条件下不发生改变的所有惰性有机溶剂。它们最好包括：卤代烃类，例如，二氯甲烷，醇类，例如，甲醇，乙醇，丙醇或异丙醇，或醚类，例如，乙醚，二噁烷，四氢呋喃，乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚，或酰胺类，例如，六甲基磷酸三酰

胺，或二甲基甲酰胺，或乙酸或二甲氧基乙烷。也可以采用上述溶剂的混合物，用于该还原反应的催化剂一般是质子酸。它们最好是无机酸，例如，盐酸或硫酸，或者是含有1至6个碳原子，任意地被氟、氯和/或溴取代的有机羧酸，例如，乙酸，三氟乙酸，三氯乙酸或丙酸，或者是含有C₁₋₄烷基或含有芳基的磺酸，例如，甲磺酸，乙磺酸，苯磺酸或甲苯磺酸。

可以采用过氧化氢或碱(如：氢氧化钠)或水破坏掉过量的还原剂。

该还原反应的反应温度是 -10°C 至 $+100^{\circ}\text{C}$ ，最好是 0°C 至 80°C

该还原反应可在常压下进行，但也可以在加压或减压下进行。一般该还原反应在常压下进行。

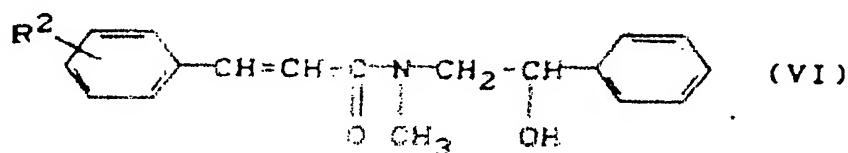
从道理上讲，在将通式(III)和(IV)化合物中的C(1)酮还原成C(1)-羟基官能团的过程中，正是由于采用了硼才形成了另一个手性中心，并且由此得到两个非对映体。

通过选择还原剂，可以使该还原反应具有立体专一性，或者可以增加其立体选择性。例如，如果用硼氢化钠/四氢呋喃或硼氢化钠/甲醇还原通式(IV)化合物，可以立体专一性地获得所期构型的异构体(3S, 4R, 5R, 7S)(黄皮酰胺和衍生物)。尽管在通式(III)酮的反应中，通过选择反应条件和还原剂在一定程度上可以控制产物中所得各异构体的比例，但是，采用下述方法可以提高反应的立体选择性，使其朝着有利于生成所期构型(3S, 4R, 5R, 7S)异构体(新黄皮酰胺和衍生物)的方向发展，收率 $>90\%$ ，具体方法是通过保护羟基(通式(III)与2,3-二氢吡喃反应)使通式(III)化合物转化为通式(V)化合物，然后用硼氢化钠/四氢呋喃或三-仲丁基硼氢化锂将后者还原即可。

在前述某上惰性溶剂中(最好是在二氯甲烷中), 在催化剂(如对甲苯磺酸吡啶盐)存在下, 于室温, 常压下进行与2,3-二氢吡喃的醚化反应。

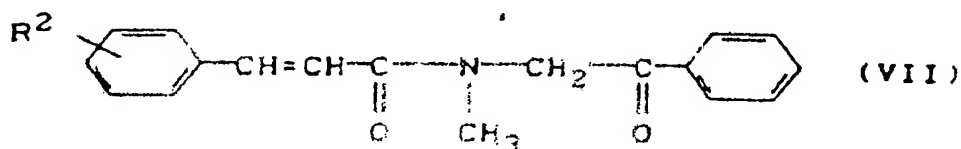
通式(II)化合物是新化合物, 并且可由下述方法制得:

[A] 采用惯用方法氧化羟基, 先得通式(VI)化合物转化为通式(VII)化合物, 通式(VI)为:



式中

R^2 的定义如前, 式(VII)为:

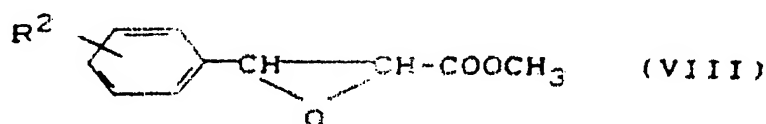


式中

R^2 的定义如前,

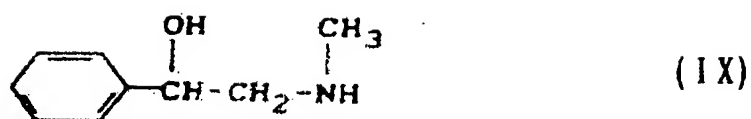
然后采用已知方法进行环氧化反应, 或者

[B] 采用常规方法, 先用式(IX)胺将通式(VIII)化合物酰胺化, 得到通式(X)化合物, 式(VIII)为:

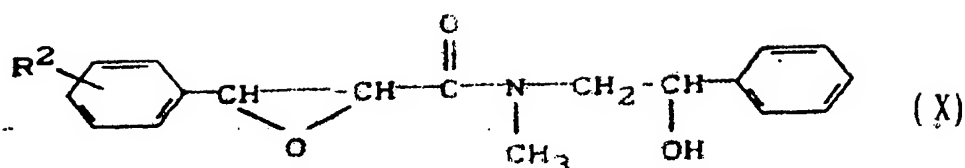


式中

R^2 的定义如前, 式(IX)为:

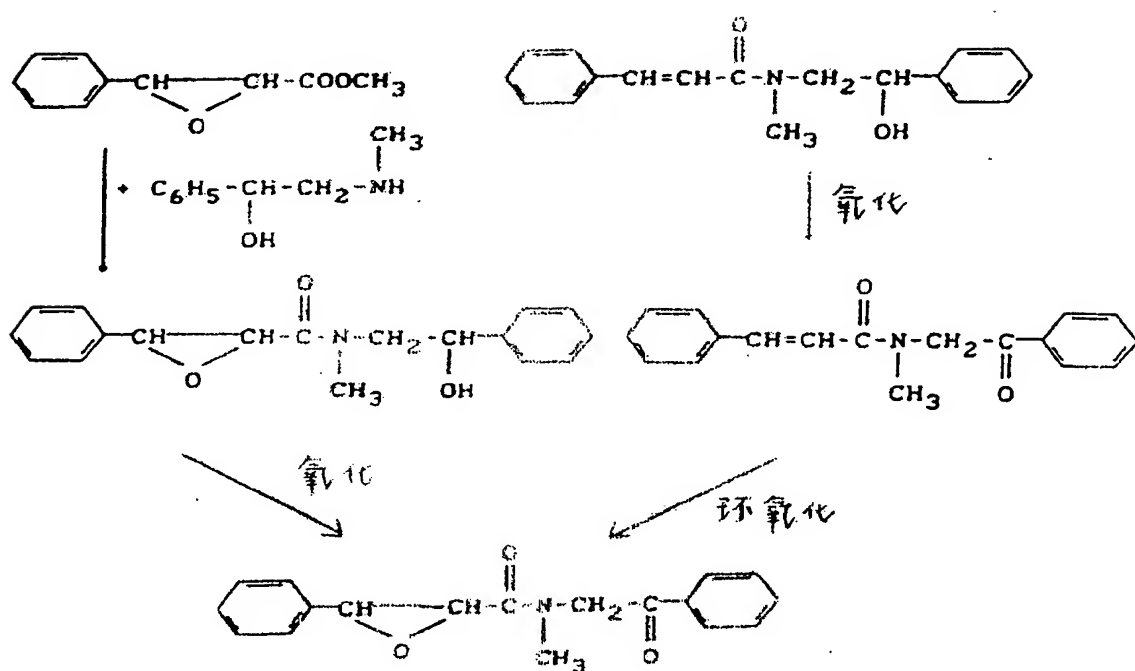


式(X)为:



式中 R^2 的定义如前,
然后按惯用方法将羟基氧化。

下列反应式说明了这一反应的过程:



适用于羟基氧化反应的溶剂是在该反应条件下不发生改变的惯用

有机溶剂。优选溶剂包括：烃类，例如，苯，甲苯，二甲苯，己烷，环己烷或矿物油馏份，醚类，例如，乙醚，四氢呋喃或二噁烷，醇类，例如，甲醇，乙醇或丙醇，卤代烃类，例如，二氯甲烷，氯仿，四氯化碳或1,2-二氯乙烷，冰乙酸，乙腈或六甲基磷酸三酰胺。同样，也可使用上述溶剂的混合物。

可采用的氧化剂是有机或无机过氧化物，例如，氯代过苯甲酸或过乙酸，或者无机氧化物，例如，氧化铬或氧化铬/吡啶复合物。优选的氧化剂是氧化铬。

反应温度的可变范围是 0°C 至 $+10^{\circ}\text{C}$ ，该方法最好在 $+10^{\circ}\text{C}$ 至 30°C 之间实施。

在常压下进行该氧化反应。

当进行该氧化反应时，每摩尔起始化合物可使用 1 至 10 摩尔，最好是 5 摩尔氧化剂。

同样，环氧化反应采用的惰性溶剂与前述一般氧化反应所采用的溶剂相同，在该反应中，优选溶剂是四氯化碳和二氯甲烷。

适用于环氧化的氧化剂是有机过氧酸，例如，过氧乙酸或过苯甲酸，或三氟乙酸，或锰的氧化物，例如，二氧化锰，优选的氧化剂是间氯过苯甲酸和二氧化锰。

一般氧化反应的常规，氧化剂量，反应温度和压力的选择也均适用于该氧化反应。

在上述某一惰性溶剂中，最好是在甲醇中进行酰胺化反应。

可以采用的助剂是叔芳胺，例如，1,5-二氮杂双环(4,3.0)壬-5-烯或1,8-二氮杂双环(5,4.0)+-烷-7-烯或二甲氨基吡啶。

该反应温度可在 -30°C 至 0°C 之间变化，该反应最好在 -20°C 至 -10°C 之间进行。

通式(VI)化合物是已知化合物，或可按已知方法制得[参见：

Indian J. Chem., Sect. B, 19B(12), 1075-1076]。

通式(VIII)化合物是已知化合物, 可按已知方法制得[参见: Beilstein 18(3), 4200]。

通式(IX)化合物是已知化合物, 并且可按惯用方法制得并使用之 [参见: Helv. Chim. Acta 1978, 61(6) 2237-2240]。

可推荐的实施例是:

2- 乙基氨基-1- 苯基乙醇

2- 甲基氨基-1- 苯基乙醇。

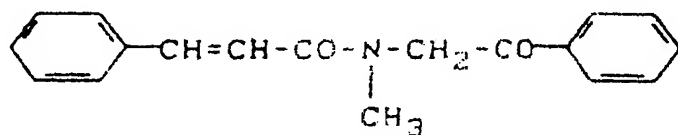
肯定会令人吃惊的是: 按本发明方法可以以很高的收率得到构型正确的化合物, 例如, 黄皮酰胺(3S, 4R, 5R, 7S) 和新黄皮酰胺(3S, 4R, 5S, 7R) 以及它们的衍生物。

式中 $R^2=H$ 的上述化合物与从植物提取物中得到的黄皮酰胺及新黄皮酰胺相同, 与提取法相比, 新方法使得在短时间内, 以不太复杂的方法大量制备该类化合物成为可能。

制备实施例

实施例I

N- 甲基-N- 苯甲酰甲基- 肉桂酰胺



将 9.0g(0.09mol) 氧化铬加到由 14.25ml (0.18mol) 无水吡啶和 210ml 二氯甲烷组成的混合物中, 由此制得氧化铬溶液。然后将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 得到一红色溶液, 在该溶液中加入 4.2g (0.015mol) N- 甲基-N-(β - 羟基- β - 苯基) 乙基肉桂酰胺的 40ml 二

氯甲烷溶液，将该混合物搅拌 15 分钟，将该反应液迅速地加到短柱（硅胶 25x2cm）上，用 200ml 三氯甲烷洗涤该柱，将滤液减压蒸发至干。以用苯重结晶，得到 3.4g 黄色固体。

得量：3.4g

M. P. 141-142.5 °C

0.1g

M. P. 136-141 °C (母液回收)

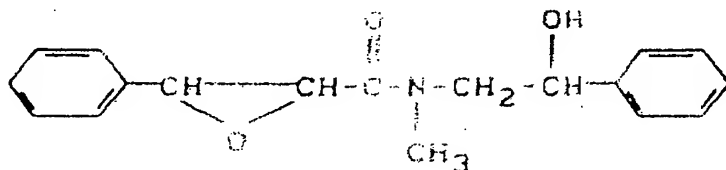
元素分析: $C_{18}H_{17}NO_2$

计算值% = C 77.42, H 6.09, N 6.02,

实验值% = C 77.44 H 6.12, N 4.90,

实施例 2

N-甲基-N-(β-羟基-β-苯基)乙基-3-苯基环氧丙酰胺。



a) 先分别将溶于 50ml 甲醇中的 35.7g (0.2mol) 3-苯基缩水甘油酸甲酯和溶于 50ml 甲醇中的 43.6g (0.28mol) N-甲基-β-羟基-β-苯基乙胺冷却至 -16 °C，然后加入 1.0g 4-二甲氨基吡啶使它们混合。将上述混合物在 -16 °C 放置 5 天，每天在搅拌下加入 20ml 水。5 天后，滤除残留物，用冰冷却的甲醇洗涤，直到出现絮状物为止。由此得到白色固体。

得量：25.9g (收率：43.5% 理论值)

Rf : 0.35 (SiO₂ 板，以氯仿/甲醇 100:3 作流动相系)

M. P. : 143-146 °C

b) 将 2.6g 浓度为 25028% 的甲醇钠甲醇溶液加到 33.2g (0.22mol) N-甲

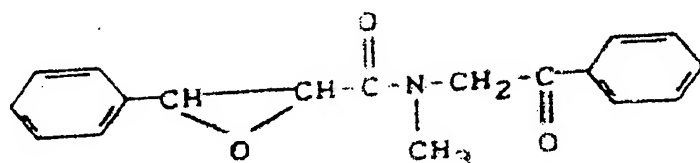
基- β -羟基- β -苯基乙胺的 50 ml 甲醇溶液中, 将该混合物冷却至 -16°C , 加入冷却至 -16°C 的溶有 35.6 g (0.2 mol) 3-苯基缩水甘油酸甲酯的 50 ml 甲醇溶液, 将该溶液在 -16°C 放置 24 小时, 滤掉残留物, 用冰冷却的甲醇和醚洗涤, 从母液中还可得到一部分产物, 由此得到白色固体。

得量: 27.5 g (收率: 46.3% 理论值)

M. P.: $150-151^{\circ}\text{C}$

实施例 3

N-甲基-N-苯甲酰甲基-3-苯基环氧丙酰胺



a) 将 2.4 g (0.0086 mol) 实施例 1 化合物和 8.6 g (0.04 mol) 间氯过苯甲酸溶解在 170 ml 氯仿中, 将该溶液在室温下放置 2 天, 滤除残留物, 依次用 10% 的亚硫酸钠溶液, 10% 的碳酸钠溶液和水洗涤滤液, 用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 将残留物溶于 6 ml 苯/无水乙醚 (1:1) 中, 将该溶液在冷柜中冷却, 先除去未反应的起始化合物, 将该混合物过滤, 将油状残留物进行层析纯化。

得量: 1.25 g (收率: 49.2% 理论值)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 3.09 (s) + 3.21 (s, 3H, NCH_3); 3.49 (d) + 3.88 (d, $\text{J} = 2.7$ Hz, 1H); 4.04 (d) + 4.15 (d, $\text{J} = 2.7$ Hz, 1H); 4.82, 5.04 (AB, $\text{J} = 18$ Hz) + 4.96 (s, 2H); 7.30 - 7.8 (m, 8H); 8.01 (dd, $\text{J} = 1.8$ Hz, 8 Hz) + 8.06 (dd, $\text{J} = 2.7$ Hz, 8 Hz, 2H) -

b) 在剧烈搅拌下, 将36g 活性二氧化锰加到溶有5.94g (0.02mol) 实施例2化合物的溶液中。将该混合物搅拌15小时, 直到薄层层析检测不到起始原料为止。滤除二氧化锰, 用二氯甲烷洗涤, 合并滤液, 先用20ml 15%的亚硫酸氢钠溶液, 再用20ml 饱和氯化钠溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 由此得到粘稠透明的残留物, 后者经放置固化, 经重结晶得到白色针状固体。

得量: 4.42g (收率: 75%理论值)

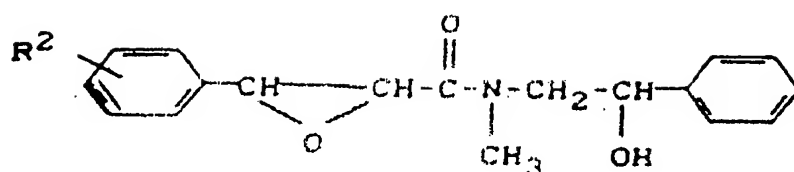
M. P.: 76.5-79°C

经第二次重结晶后, m. p. 78.5-80°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.12 (s) + 3.26 (s); (3H, NCH_3); 3.52 (d) + 3.85 (d, 1H, $J = 2 \text{ Hz}$); 4.07 (d); 4.19 (d, 1H, $J = 2 \text{ Hz}$); 4.88 (s); 5.10 (d); (2H, $J = 18 \text{ Hz}$, PhCOCH_2); 7.30 - 8.16 (m, 10H).

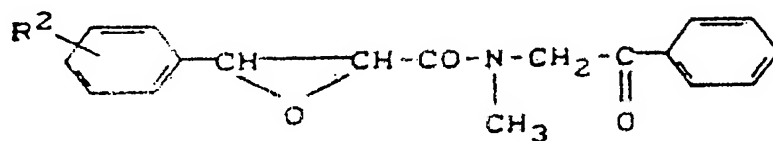
按类似于实施例2和3的方法制得了下列表1和2所列出的化合物。

表 1



实施例 no.	R ²	M.p. °C	得量
4	m-Br	145-146°C	38.4 g
5	m-Cl	131-132°C	32.4 g
6	m-F	134-135°C	29.5 g
7	p-F	150-152°C	34.9 g
8	p-Br	154-156°C	31.4 g

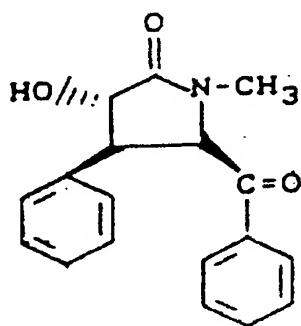
表 2



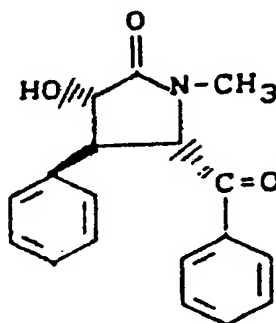
实施例 no.	R ²	M.p. °C	得量
9	m-Br	117-119°C	71.3%
10	m-Cl	85-87°C	67.1%
11	m-F	81-83°C	72.9%
12	p-F	99-101°C	85.7%
13	p-Br	154-156°C	74.2%

实施例14和实施例15

(±)3(S),4(R),5(R)-1-甲基-3-羟基-4-苯基-5-苯甲酰基-吡咯烷-2-酮(14)和(±)3(S),4(R),5(S)-1-甲基-3-羟基-4-苯基-5-苯甲酰基)吡咯烷-2-酮(15)。



(14)



(15)

a) 将溶有490mg(1.66mmol)实施例3化合物的10ml四氢呋喃溶液在搅拌下,于-72℃滴加到溶有4mmol二异丙基氨基锂的5ml四氢呋喃溶液中。将该混合物冷却4小时,搅拌,直到检测不到起始物为止,得到680mg棕色,半固体状粗产物,后者经层析纯化(Chromatotron)。由此得到实施例14化合物, m. p. 193-201℃, 经重结晶后, m. p. 208-210℃, 该产物与将天然黄皮酰胺氧化所得产物相同, 此外, 混合物熔点不降低。元素分析: C₁₈H₁₇NO₃

计算值 : C 73.22 H 5.76 N 4.75

实验值 : C 73.27 H 5.67 N 4.70

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.92 (s, 3H, NCH₃); 3.92 (t, J = 8.5 Hz, 1H, C₄H); 3.40 (br, s, 1H, 可交换 D₂O); 4.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H, C₃-H); 5.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H, C₅-H); 7.04-7.84 (m, 10H, ArH)。

经层析分离还得到实施例15化合物。m. p. 198-200 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.97 (s, 3H, NCH_3); 3.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$); 3.70 (br, s, 1H, exchangeable for D_2O); 4.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$); 5.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$); 7.04 - 7.84 (m, 10H, ArH).

实施例14和15一起的总收率是30 % (理论值), 比例是1: 2。

b) 将溶有2.95 g (10 mmol) 实施例3化合物的70 ml 甲醇溶液加到搅拌着的的甲醇钠溶液[充氮下, 将1.15 g (5 mmol) 钠加入100 ml 无水甲醇中而直接制得该溶液]。将该混合物搅拌30分钟, 用3.0 g 冰乙酸酸化, 然后浓缩。将残留物溶于二氯甲烷中, 柱 (SiO₂) 层析分离, 得到0.59 g (收率: 20 % 理论值) 实施例14化合物, m. p. 210-214 °C (由乙酸乙酯重结晶) 和1.59 g (收率: 51 %) 实施例15化合物, m. p. 180-182 °C (同样由乙酸乙酯重结晶)。

c) 将8.8 g (28.8 mmol) 实施例3化合物溶解在100 ml 二氯甲烷中, 加入50 ml 浓度为1 % 的四甲铵氢氧化物溶液。将该溶液在室温下搅拌24小时, 分出有机相, 用二氯甲烷提取水相, 合并有机相, 依次用饱和碳酸氢钠溶液和氯化钠溶液洗涤, 除去溶剂, 得到8.2 g 固体, 后者用乙酸乙酯重结晶, 得到6.1 g 实施例15化合物。收集从母液当中析出的另一部分沉淀, 加在一起总收率为80.6 % (理论值)。

通过柱层析和重结晶分离, 得到1.55 g (收率: 17.6 % 理论值) 实施例14化合物, m. p. 213-215 °C 和4.8 g (收率: 54.5 % 理论值) 实施例15化合物, m. p. 182-183 °C。

d) 将0.168 g (4 mmol) 氢氧化锂溶于40 ml 水中, 冷却至3 °C, 搅拌下滴加

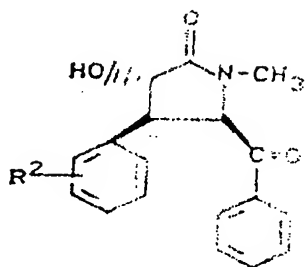
1.18g(4mmol) 实施例3化合物的20ml 甲醇溶液, 然后将该混合物在3℃ 搅拌约5小时, 在冷却器中将该混合物冷冻过夜, 过滤, 得到0.96g 白色固体沉淀, 从滤液中另得0.21g 产物。

经层析、重结晶纯化, 得到 462mg(收率: 39%理论值) 实施例14化合物 m. p. 203-205℃, 和357mg(收率: 30%理论值) 实施例15化合物。

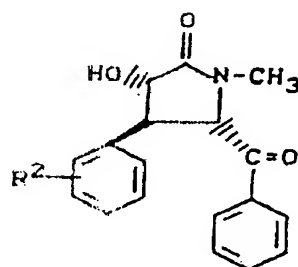
也可在不同的反应条件下进行制备实施例14和15化合物的环化反应, 结果列于表3

溶剂	碱	温度 °C	时间 h	得量 14 + 15	比例 14:15
二恶烷	(己烷)	-65	5	21.4	1/12.5
苯	(己烷)	10	3	22.7	1/2.6
Benzene	NaH	10	4	18.8	1/3
t-BuOH	t-BuOLi	25-30	2	23.2	1/3.6
t-BuOH	t-BuONa	25-30	1.5	21.2	1/3.4
t-BuOH	t-BuOK	25-30	2/3	21.4	1/2.8
CH ₃ OH	CH ₃ OLi	2-4	3.5	83.4	1/1.9
CH ₃ OH	CH ₃ OK	2-4	4	75.5	1/2.1
CH ₃ OH	LiOH·H ₂ O	2-4	5	86.8	1/1.7
CH ₃ OH	NaOH	2-4	5	85.1	1/2
CH ₃ OH	KOH	2-4	5	80.1	1/1.9
CH ₃ OH/H ₂ O	Me ₄ N ⁺ OH ⁻	15	7	85	1/1.9
CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	KOH	15	12	77	1/2.1
Et ₂ O/H ₂ O	KOH	15	8	77	1/1.2
Et ₂ O/THF/H ₂ O	LiOH	5-8	2.5	80	1/1

按类似于实施例14的15的方法，制得了表4列出的实施例化合物。



(14)



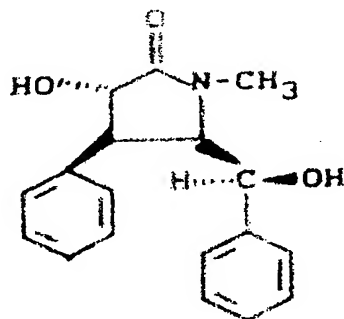
(15)

实施例 no.	R ²	总收率 (%)	M.p. °C	IR
16	m-Br	74.7	187-188 顺式	3250 (OH) 1700 (Ph-CO) 1670 (-NCO)
17	m-Br	74.7	165-168 反式	
18	m-Cl	74.8	179-180 顺式	3240 (OH) 1680 (N-CO) (Ph-CO)
19	m-Cl	74.8	160-162 反式	
20	m-F	73	178-180 顺式	3300 (OH) 1670 (-NCO) 1700 (Ph-CO)
21	m-F	73	155-157 反式	

实施例 no.	R ²	总收率 (%)	M.p. °C	IR
22	p-F	74.6	180-183 顺式	3250 (OH) 1675 (-NCO) 1690 (Ph-CO)
23	p-F	74.6	157-159 反式	
24	p-Br	76.6	173-175 顺式	3250 (OH) 1675 (-NCO) 1695 (Ph-CO)
25	p-Br	76.6	145-147 反式	

实施例26

黄皮酰胺,



将15mg(0.4mmol)硼氢化钠在搅拌下滴加到溶有74mg(0.25mmol)实施例14化合物的10ml无水甲醇溶液中。将该混合物搅拌40分钟,直到薄层层析检测不到起始物为止。减压除去甲醇,残留物经稀盐酸(5%浓度)酸化(调至PH5-6),滤出残留物,用二氯甲烷提取酸性水相又得到一部分白色固体。总得量为62mg(83.7%理论值), m. p. 237-

239℃, 经重结晶后, m. p. 244—246℃, 如果合成产物与天然产物混合, 熔点不会降低。

元素分析: $C_{18}H_{19}NO_3$

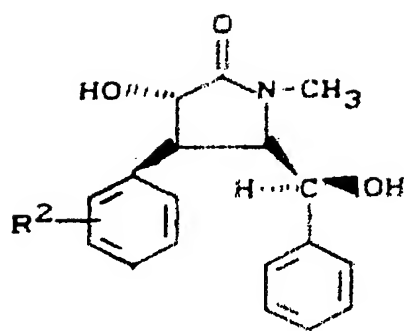
计算值 : C 72.70 H 6.44 N 4.71

实验值 : C 72.57 H 6.46 N 4.50

1H -NMR (DMSO- d_6 , 90 MHz): δ = 3.05 (s, 3H, NCH_3); 3.60 (m, 1H, C_4-H); 3.88 (m, 1H, C_3-H); 4.32 (m, 1H, C_5-H); 4.67 (d, 1H, $J = 3$ Hz, C_7-H); 5.42 (m, 1H, OH); 6.55 - 7.25 (m, 10H, ArH).

按类似于实施例26的方法, 制得了表5化合物

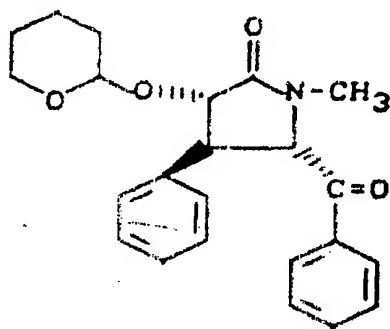
表 5



实施例 no.	R ²	M.p. °C	得量	IR
27	m-Br	215-217	85	1685 酰胺
28	m-Cl	214-216	74	1665 酰胺
29	p-F	251-253	75	1680 酰胺
30	m-F	225-227	84	1675 酰胺
31	p-Br	246-248	84	1660 酰胺

实施例32

(±) 3(S), 4(R), 5(S)-1-甲基-3-0-四氢呋喃基-4-苯基-5-苯甲酰基-吡咯烷-2-酮。



实施例32

(±) 3(S), 4(R), 5(S)-1-甲基-3-0-四氢呋喃基-4-苯基-5-苯甲酰基-吡咯烷-2-酮。

将0.89g(3mmol) 实施例15化合物溶解在35ml 二氯甲烷中，然后使该溶液与760mg 2,3-二氢吡喃和75mg 对甲苯磺酸吡啶/盐反应。将该反应液在室温下搅拌过夜，然后加入15ml 二氯甲烷，该溶液用饱和氯化钠溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥。除去溶剂得1.6g 白色固体，经层析纯化得 1.05g (收率: 52%理论值) 题目化合物, m. p. 165-168℃, 经二氯甲烷/乙醚重结晶, 结晶m. p. 173-175℃.

元素分析 : $C_{23}H_{23}NO_4$

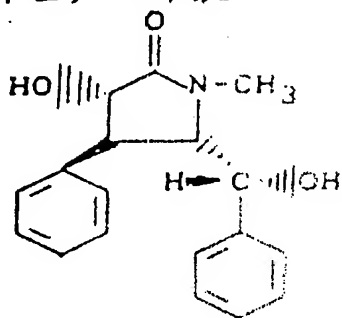
理论值 : C 72.80 H 6.64 N 3.69

实验值 : C 72.97 H 6.66 N 3.73

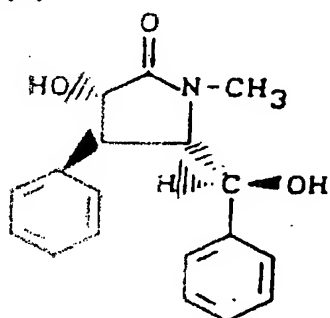
1H -NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): δ = 1.20 - 2.0 (m, 6H); 2.93 (s, 3H, NCH_3); 3.10 - 3.48 (m, 3H); 4.46 + 4.64 (d+d, 1H, J = 6.3 Hz, C_3 -H); 4.97 + 4.95 (d+d, 1H, J = 5.5 Hz, C_5 -H); 5.17 + 4.10 (m+m, 1H); 7.10 - 7.70 (m, 10H, ArH).

实施例33和实施例34

(±) 3(S), 4(R), 5(S), 7(R)-1-甲基-3-羟基-4-苯基-5-(α -羟基苄基) 吡咯烷-2-酮(新黄皮酰胺)。



(38)



(39)

用三-仲丁基-硼氢化锂还原

a) 将100 ml 实施例15化合物置于2 ml 无水四氢呋喃中, 冷却至 -10°C , 加入2 ml (2 mmol) 三-仲丁基-硼氢化锂/四氢呋喃溶液, 将该反应液在 -10°C 搅拌1小时, 然后加入1 ml 30%的过氧化氢溶液和1 ml 2N氢氧化钠溶液。将该混合物用二氯甲烷(10 ml \times 3) 提取, 依次用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤该提取液, 然后用无水硫酸钠干燥, 蒸发溶剂, 直到产品近似干燥为止。然后用2 ml 乙醚处理该混合物, 得到91 ml 白色固体。

薄层层析表明有2个产物存在, Rf 值分别是0.23和0.35(硅胶板, 乙酸乙酯) 可认定为新黄皮酰胺(实施例33) 和另一异构体(实施例34), 经薄层层析和 ^1H -NMR中 $-\text{N}-\text{CH}_3$ 的化学位移($\delta=3.15$; 2.89) 确定, 产物中实施例33和34之比为3: 1。

b) 将379 mg (1.0 mmol) 实施例32化合物溶于8 ml 四氢呋喃中, 然后于 -15°C , 加入3 ml (3 mmol) 三-仲丁基-硼氢化锂的四氢呋喃溶液。将该反应液在 -10°C 至 -15°C 搅拌40分钟, 然后加入5 ml 水, 用1 ml 3.7N的硫酸将该溶液酸化, 并将该混合物在室温下搅拌5小时, 用50 ml 氯仿提取, 依次用2N氢氧化钠溶液, 碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤该氯仿溶液, 直到溶液呈中性为止。将该溶液干燥, 除去溶剂, 残留物在含有1滴3.7N硫酸的乙醇/水(1: 1) 混合溶剂中重结晶, 得到240 mg (收率: 51%理论值) 固体产物, m. p. $209-212^{\circ}\text{C}$ (天然新黄皮酰胺 m. p. $205-206^{\circ}\text{C}$)。

^1H -NMR (CDCl_3 , 90 MHz): δ = 2.0 (br. s, 2H); 3.08 (s, 3H, NCH_3); 3.15 (t, 1H, $J = 3$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$); 3.74 (t, 1H, $J = 3$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$); 4.13 (d, 1H, $J = 3$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 5.17 (d, 1H, $J = 3$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 6.64 - 7.29 (m, 10H, ArH).

表 6 列出的实施例说明了在不同反应条件下实施例15和32化合物的还原结果。

表 6

起始化合物	溶剂	温度 (°C)	比例 (33)/(34)	收率 (%)
15	MeOH	RT	1.2/1	60
32	MeOH	RT	10/1	54
15	THF	RT	1/1	54
32	THF	RT	10/1	41
15	CH ₂ Cl ₂	0-5	1/2	91
32	CH ₂ Cl ₂	0-5	8/1	77
15	DME	0	1/1.2	
15	THF	-15	2.8/1	80-90
32	THF	-15	10/1	81
15	i-PrOH	80	1/20	80-90
32	i-PrOH	80	1/1	57
15	Et ₂ O	RT	1.5/1	70

实验部分缩写:

DME=二甲氧基乙烷

LDA=二异丙基氨基锂

t-BuOH=叔丁醇

THF=四氢呋喃

CH₂Cl₂=二氯甲烷

i-PrOH=异丙醇

MeOH=甲醇